

## РЕЦЕНЗИЯ

PhD, консультанта проекта социального медицинского страхования  
Международного банка Реконструкции и развития  
Ахимовой Айсулу Дуйсеновны на диссертационную (PhD) работу  
Сатмбековой Динары Канатовны на тему  
**«Разработка состава и стандартизация мягких лекарственных  
форм на основе Цикория обыкновенного (*Cichorium intybus L.*)»**,  
представленную на соискание степени доктора философии (PhD)  
по специальности 6D110400 – «Фармация»

### 1. Актуальность темы исследования

В настоящее время во всем мире значительно вырос интерес врачей и населения к лекарственным средствам природного происхождения. Несмотря на значительные успехи химии в области искусственного синтеза органических лекарственных веществ, наблюдается неуклонная тенденция к увеличению назначения фитотерапевтических препаратов как при комплексной терапии заболеваний, так и в целях профилактики различных нозологий. Прежде всего это связано с наличием множества побочных эффектов и отрицательных последствий, особенно при длительном применении синтетических лекарственных средств. Тогда, как препараты растительного происхождения имеют ряд преимуществ, поскольку значительно реже вызывают побочные реакции, более экологичны, к ним не развивается адаптация макро- и микроорганизма, они мало токсичны и, как правило, хорошо переносятся разными возрастными группами людей, в том числе детьми. Именно поэтому поиск новых растительных источников фитопрепаратов с проведением комплексных фармакогностических исследований и разработкой соответствующих нормативных документов на исходное растительное сырье, позволяющих осуществить их введение в официальную медицинскую практику, является одной из важных задач фармацевтической науки.

Следует отметить, что в последние десятилетия особое внимание в Республике Казахстан уделяется становлению отечественной фармацевтической промышленности. Так, в соответствии с Кодексом «О здоровье народа и системе здравоохранения Республики Казахстан» обеспечение населения качественными, эффективными и безопасными лекарственными средствами отнесено к сфере национальной безопасности и развитие отечественного производства является одним из приоритетнейших стратегических задач, отмеченных Главой государства в своем ежегодном послании. Стратегический план, включающий комплекс мероприятий по всесторонней поддержке и развитию отечественной фармацевтической индустрии был изложен сначала в Государственной программе развития здравоохранения Республики Казахстан "Саламатты Қазақстан" на 2011 - 2015 годы, а затем в Государственной программе развития здравоохранения

Республики Казахстан «Денсаулык» на 2016-2019 гг., принятой к реализации с 2010 года.

Рассматривая вопросы развития отечественного производства, включающего полный цикл, начиная от производства лекарственной субстанции до производства готового препарата особое значение приобретает наличие необходимых ресурсов. В этой связи немаловажен тот факт, что флора Казахстана чрезвычайно богата и насчитывает более 6 тысяч видов лекарственных растений, из которых 667 видов являются эндемичными, что может позволить увеличить линейку производимых отечественных препаратов за счет новых, уникальных лекарственных средств растительного происхождения.

Следует также подчеркнуть, что сегодня созданы все условия, чтобы обеспечить безопасность и качество производимых лекарственных средств: введено требование о необходимости перевода всех субъектов производства на стандарты надлежащих производственных практик GMP, разработана и принята Государственная фармакопея Республики Казахстан, являющаяся сводом государственных стандартов и положений, нормирующих качество лекарственных средств, в том числе растительное сырье и лекарственные растительные препараты. Таким образом разработка стандарта и подготовка проекта нормативного документа, регламентирующего параметры обеспечения качества, для возможности последующего внедрения в практику, также является значимой и важной составляющей данной диссертационной работы.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Сатмбековой Д.К. на тему: «Разработка состава и стандартизация мягких лекарственных форм на основе Цикория обыкновенного (*Cichorium intybus L.*)» является актуальной и практически значимой.

## **2. Научные результаты в рамках требований к диссертациям**

Диссертационная (PhD) работа Сатмбековой Д.К. связана с приоритетными направлениями развития фармацевтической науки.

Диссертационная (PhD) работа выполнена в рамках тематического плана кафедры технологии лекарств и инженерных дисциплин Школы фармации АО «Национальный медицинский университет» по инициативной теме «Современные технологии и производство лекарственных средств» (регистрационный номер № 0118РКИ0240 (816-04-01-09 от 26.02.2018 г.))

Диссертационная работа выполнена в соответствии с правилами оформления диссертации на соискание степени доктора философии (PhD) и состоит из введения, обзора литературы, раздела, посвященного описанию материалов, методов и методик исследований, разделов собственных исследований, заключения, списка использованных источников и приложений.

В вводной части диссертантом обозначены цель и задачи научных исследований, обоснована актуальность темы диссертационной работы, ее научная новизна и практическая значимость.

В первой главе диссертант оценил состояние казахстанской фармацевтической промышленности за последние 20 лет, проанализировал данные зарубежных, отечественных исследователей растения *Cicorium Intybus L* (Цикорий обыкновенный) и проанализировал применение в официальной и традиционной медицине. Диссертант определил дальнейшую направленность научной работы, разработке лекарственных форм на основе активной фармацевтической субстанции, полученной из лекарственного растения Цикория обыкновенного.

Во второй главе обозначены: объекты исследования растения *Cicorium Intybus L*; методы и методики исследования (использованы современные методы исследования: инфракрасная спектроскопия, высокоэффективная жидкостная хроматография, газовая хроматография, ЯМР-спектроскопия, *in-vitro* методы биологического скрининга).

Третья глава диссертационной работы посвящена разработке технологии заготовки растительного сырья *Cicorium Intybus L*, корень, условия ее сбора, сушки и хранения. Изучены фармакогностические исследования растения *Cicorium Intybus L*. Установлены критерии стандартизации: морфолого-анатомические признаки, фармако-технологические параметры растительного сырья, изучен химический состав. Соискателем впервые выделено и установлено новое индивидуальное вещество 28β-гидрокситаракостерол, выделены и идентифицированы известные вещества: усниновая кислота, диолеилглицерид.

Вместе с тем проведена стандартизация корня *Cicorium Intybus L* в соответствии с требованиями ГФ РК. Согласно требованиям приказа Министра здравоохранения Республики Казахстан от 19 ноября 2009 года №754 «Об утверждении Правил составления, согласования и экспертизы нормативно-технического документа по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств» соискателем разработан проект аналитического нормативного документа Республики Казахстан (АНД РК). При этом на основе валидированных аналитических методик определены регламентируемые нормы показателей качества, а на основании испытания стабильности в условиях долгосрочных испытаний - установлен срок хранения растительного сырья.

В четвертой главе диссертантом показана оптимальная технология получения экстракта густого углекислотного из корня Цикория обыкновенного *Cicorium Intybus L*. Новизна подтверждена патентом на полезную модель № 2993 «Способ получения густого углекислотного экстракта из корня *Cicorium Intybus L*, зарегистрированным в Государственном реестре полезных моделей Республики Казахстан 30.07.2018 года.

Проведена стандартизация экстракта в соответствии с требованиями ГФ РК и составлен проект аналитического нормативного документа Республики Казахстан (АНД РК) согласно требованиям приказа Министерства здравоохранения Республики, Казахстан №754 от 19 ноября 2009 года «Об утверждении Правил составления, согласования и экспертизы нормативно-технического документа по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств». Разработаны и валидированы методики качественного и количественного определения основного вещества (эвкалиптола и усниновой кислоты) в экстракте густом.

В пятой главе показаны результаты исследований острой и подострой токсичности и биологической активности экстракта густого. В результате доклинических исследований острой и подострой токсичности экстракта густого установлена возможность его использования в качестве источника получения фармацевтической субстанции. Представлены результаты токсико-фармакологических исследований *Cicorium Intybus L.* Изучена и установлена анальгезирующее и противовоспалительное действие экстракта густого и усниновой кислоты, выделенной из экстракта корня цикория обыкновенного *Cicorium Intybus L.*

Установлена технология производства фармацевтической субстанции - усниновой кислоты. Проведена стандартизация фармацевтической субстанции, усниновой кислоты в соответствии с требованиями ГФ РК и составлен проект аналитического нормативного документа Республики Казахстан (АНД РК) согласно требованиям приказа Министерства здравоохранения Республики, Казахстан №754 от 19 ноября 2009 года «Об утверждении Правил составления, согласования и экспертизы нормативно-технического документа по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств».

В шестой главе показаны результаты исследований по разработке и стандартизации лекарственных форм – гелей на основе лекарственного растительного сырья *Cicorium Intybus L.*

Таким образом, диссертационная работа является завершенным научным трудом, изложенным на 181 страницах машинописного текста в компьютерном наборе, содержит 34 таблиц, 51 рисунок, список литературы, включающий 172 источника, а также 27 приложений. Работа состоит из введения, литературного обзора, раздела, посвященного материалам и методам исследования, 3 разделов собственных исследований, выводов и заключения. Научные исследования лекарственного растительного сырья выполнены на следующих базах:

- ✓ АО «НМУ» (кафедра технологии лекарств и инженерных дисциплин Школы фармации);
- ✓ ТОО «Фито- аромат», Республика Казахстан;
- ✓ ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ»», Республика Казахстан;
- ✓ ТОО «ФитОлеум», Республика Казахстан;

- ✓ университета Миссисипи, школа фармации Национального центра научных исследований натуральных продуктов (г. Оксфорд США);
- ✓ Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета (Российская Федерация, г. Санкт-Петербург).

В связи с вышеизложенным, анализ показал, что данная научная работа по своим целям, задачам, методологии проведения исследования и полученным результатам полностью соответствует требованиям, предъявляемым к PhD диссертациям по специальности 6D110400 – «Фармация».

### **3. Степень обоснованности и достоверности результатов, выводов и заключения, сформулированных в диссертационной работе**

Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов исследований (газожидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектором, ЯМР, in-vitro методы биологического скрининга). Поставленные соискателем цель и задачи исследования сформулированы четко, научная новизна подтверждена заявками на полезные модели. Основные положения выносимые, на защиту убедительны и обоснованы. Для подтверждения полученных результатов материал подкреплен 34 таблицами и 51 рисунками.

Выводы и заключения, сформулированные диссертантом, полностью отражают полученные научные результаты, что в свою очередь подтверждают, что цель и задачи достигнуты.

### **4. Степень новизны каждого научного результата, выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации**

Результаты диссертационной работы имеют определенную степень новизны, так как впервые:

- ✓ проведено фармакогностическое исследование и стандартизация корня *Cichorium Intybus L.*, и установлены макроскопические и микроскопические признаки;
- ✓ подробно изучен фитохимический состав корня *Cichorium Intybus L.*;
- ✓ разработана оптимальная технологии заготовки корня *Cichorium Intybus L.*, условия их сбора, сушки и хранения;
- ✓ установлены критерии стандартизации: морфолого-анатомические признаки, фармако-технологические параметры корня *Cichorium Intybus L.*;
- ✓ разработана оптимальная технология получения густого углекислотного экстракта *Cichorium Intybus L.* Новизна подтверждена патентом на полезную модель № 2993 «Способ получения густого углекислотного экстракта из корня *Cichorium Intybus L.*, зарегистрированным в Государственном реестре полезных моделей Республики Казахстан 30.07.2018 года;
- ✓ разработан аналитический нормативный документ на лекарственное растительное сырье: *Cichorium intybus L.*, корень;

✓ подробно изучен химический состав густого углекислотного экстракта;

✓ выделено и установлено новое вещество из корня *Cichorium intybus L.*: 28 $\beta$ -гидрокситараксостерол, выделены и идентифицированы два ранее известные вещества из корня *Cichorium intybus L.*: усниновая кислота, диолеилглицерид;

✓ разработана оптимальная технология получения экстракта густого углекислотного корня *Cichorium Intybus L.* фармакопейного качества для применения в качестве фитосубстанций. Новизна подтверждена патентом на полезную модель №2993 от 30.07.2018 г., зарегистрированном в Государственном реестре полезных моделей Республики Казахстан;

✓ разработан проект аналитического нормативного документа на лекарственный растительный препарат *Cichorium intybus L.*, густой экстракт;

✓ разработан проект аналитического нормативного документа на фармацевтическую субстанцию усниновая кислота;

✓ проведена фармацевтическая разработка и стандартизация лекарственных форм: гелей на основе густого углекислотного экстракта корня *Cichorium Intybus L.* и фармацевтической субстанции: усниновой кислоты, выделенной из густого углекислотного экстракта корня *Cichorium Intybus L.*;

✓ исследована острая токсичность и местно-раздражающее действия в рамках доклинических испытаний;

✓ установлено анальгезирующее действие экстракта *Cichorium Intybus L.*;

✓ установлено противовоспалительное действие экстракта *Cichorium Intybus L.*;

✓ подготовлен проект документа на растительное сырье *Cichorium Intybus L.*, корень для включения в Государственную фармакопею Республики Казахстан;

✓ подготовлено регистрационное досье на *Cichorium Intybus L.*, корень и *Cichorium Intybus L.*, густой углекислотный экстракт для государственной регистрации;

✓ подготовлен проект документа на лекарственную форму: гели, полученные из густого экстракта и фармацевтической субстанции усниновой кислоты соответственно для включения в Государственную фармакопею Республики Казахстан;

✓ подготовлено регистрационное досье на лекарственную форму: гели, полученные из густого экстракта и фармацевтической субстанции усниновой кислоты соответственно для государственной регистрации.

Исходя из вышесказанного, можно сделать заключение о высокой степени новизны каждого научного результата, сделанных соискателем выводов и заключения, сформулированных в данной диссертации.

## **5. Оценка внутреннего единства полученных результатов**

Научное исследование диссертанта Сатмбековой Д.К., имеет логическое внутреннее единство, разделы и положения диссертационной работы взаимосвязаны, научные положения, полученные результаты соответствуют поставленной цели и задачам работы. Материал изложен грамотно, на достаточно высоком научном уровне. Внутреннее единство работы подтверждено методологией полного цикла производства от заготовки лекарственного растительного сырья (*Cichorium Intybus L.*, корень) до выпуска лекарственного растительного препарата (*Cichorium Intybus L.*, густой экстракт, фармацевтическая субстанция усниновая кислота, также лекарственных форм - гели).

## **6. Направленность полученных результатов на решение соответствующей актуальной проблемы**

Результаты диссертационной работы направлены на решение актуальной проблемы развития фармацевтической промышленности и обеспечения населения качественными, эффективными и безопасными лекарственными средствами растительного происхождения отечественного производства в рамках реализации государственных программ, Национальной лекарственной политики и Стратегического плана Министерства здравоохранения Республики Казахстан на 2017-2021 гг.

На основании проведенных полномасштабных научных исследований изучаемого объекта, диссертантом разработана и внедрена методология полного цикла – от заготовки сырья до получения лекарственного растительного препарата (густой экстракт, фармацевтическая субстанция, лекарственные формы: гели).

На основании проведенных комплексных исследований лекарственного растительного сырья диссертантом разработан проект аналитического нормативного документа Республики Казахстан (АНД РК) на растительное сырье корень *Cichorium Intybus L.*, и лекарственный растительный препарат *Cichorium Intybus L.*, густой экстракт, фармацевтическую субстанцию усниновой кислоты, а также лекарственных форм - гели.

Таким образом, лекарственное растительное сырье корень *Cichorium Intybus L.*, обеспечит отечественный фармацевтический рынок Республики Казахстан необходимым сырьевым запасом. Разработанные технологии производства густого экстракта, фармацевтической субстанции, также лекарственных форм - гели, позволяют производить их в промышленном масштабе.

## **7. Подтверждение опубликования основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации**

Основные положения, результаты, выводы и заключения диссертационной работы подтверждены научными работами в изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки

Министерства образования и науки Республики Казахстан. Так, было опубликовано 18 работ, в том числе: 1 статья в международном журнале, входящем в базу данных Scopus, Web of Science Core Collection; 4 - статьи в журналах, рекомендованных комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан; 5 - тезисов на международных научно-практических конференциях; 1 статья в издании входящем в базу РИНЦ; 1 - патент на полезную модель №2993 от 30.07.2018 г., зарегистрирован в Государственном реестре полезных моделей Республики Казахстан; 1 акт внедрения в ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ»», Республика Казахстан.

Основные положения диссертационной работы доложены на следующих международных конференциях: Клиническая фармация: международный опыт и особенности развития в здравоохранении Казахстана» в рамках международной научно-практической конференции «85 лет КазНМУ: достижения и перспективы», 2015, г. Алматы; III Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Наука и медицина: современный взгляд молодежи» – 2016, 21-22 апреля, г. Алматы; Satmbekova, D.K. Phytochemical and Biological Evaluation of *Cichorium intybus* L./Satmbekova Dinara, Radhakrishnan Srivedavyasasri<sup>b</sup>, Omarova Roza<sup>a</sup>, Datkhayev Ubaidulla<sup>a</sup>, Samir A Ross (Апрель, 2017 г) 17th Annual Oxford International Conference on the Science of Botanicals; Международной научно-практической конференции, посвященной памяти Р. Дильбарханова «Формирование и перспективы развития научной школы фармации: преемственность поколений (16 июня, 2018 г.), г. Алматы.

#### **8. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации**

Диссертационная работа Сатмбековой Д.К., выполнена на профессиональном научно-методическом уровне, характеризуется как законченный труд с научной новизной, теоретической и практической значимостью. Полученные в ходе исследования результаты направлены на достижение цели и решения поставленных задач. Тем не менее, при рассмотрении работы возникли следующие вопросы и замечания:

- не представлены данные сырьевого запаса исследуемого объекта Цикория обыкновенного *Cichorium intybus* L., необходимого для его промышленной переработки;
- в диссертационной работе имеются орфографические и стилистические ошибки.

Следует отметить, что все отмеченные выше недостатки и рекомендации не влияют на главные теоретические и практические результаты диссертации, легко устранимы и не снижают достоинства Диссертационная работа Сатмбековой Д.К., выполнена на профессиональном уровне.



## Заключение

Диссертационная работа Сатмбековой Д.К., на тему «**Разработка состава и стандартизация мягких лекарственных форм на основе Цикория обыкновенного (*Cichorium intybus L.*)**», представленная на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110400 – «Фармация», представляет собой квалифицированный, завершённый научный труд. По актуальности, объёму выполненных работ, научной новизне, практической значимости полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора философии (PhD) по 6D110400 – «Фармация», а ее автор – Сатмбекова Динара Канатовна, заслуживает присуждения степени доктора философии (PhD).

**Рецензент, PhD, консультант  
проекта социального медицинского  
страхования Международного  
банка Реконструкции и развития**



**А. Ахимова**